

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## L'aliskiren (Rasilez®), inhibiteur direct de la rénine

A.J. SCHEEN (1), L. PIÉRARD (2), J.M. KRZESINSKI (3)

**RÉSUMÉ :** L'aliskiren (Rasilez®) est le premier inhibiteur direct de la rénine actif par voie orale. Il est actuellement indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en monothérapie ou en association avec d'autres antihypertenseurs (diurétique, anticalcique, ...). Il peut également être utilisé en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ou d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine) pour réaliser un double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. La posologie usuelle est de 150 mg par jour, à augmenter si nécessaire à 300 mg par jour. De nouveaux essais cliniques sont en cours pour valider cette nouvelle approche thérapeutique dans d'autres indications dont la décompensation cardiaque et la néphropathie diabétique. **MOTS-CLÉS :** *Aliskiren - Inhibiteur de la rénine - Système rénine-angiotensine-aldostérone - Hypertension - Insuffisance cardiaque - Néphropathie*

### INTRODUCTION

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle clé dans la physiologie et la physiopathologie cardio-vasculaire et rénale. L'intérêt de bloquer l'activité du SRAA a été prouvé dans l'hypertension artérielle, la décompensation cardiaque, la coronaropathie (notamment le post-infarctus) et la néphropathie protéinurique, plus particulièrement d'origine diabétique (1-3). Diverses modalités pharmacologiques peuvent être utilisées en routine clinique pour bloquer ce système à l'une ou l'autre étape de son fonctionnement : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA) et les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (4). Ces médicaments peuvent être utilisés en monothérapie, ou en combinaison selon diverses variantes pour bénéficier d'une double, voire triple, inhibition du SRAA (5). Cependant, il est difficile de bloquer le SRAA complètement, même par le recours à une combinaison thérapeutique. La raison en est que tout blocage périphérique entraîne un mécanisme de compensation via une augmentation

**ALISKIREN (RASILEZ®), DIRECT RENIN INHIBITOR**  
**SUMMARY :** Aliskiren (Rasilez®) is the first oral renin inhibitor. Its present indication is essential hypertension, as monotherapy or in combination with other antihypertensive agents (diuretic, calcium antagonist, ...). It may also be associated with an angiotensin converting enzyme inhibitor (or an AT1 angiotensin receptor antagonist) in order to benefit of a dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. The usual daily dose is 150 mg, to be increased up to 300 mg if necessary. New clinical trials are ongoing to validate this novel therapeutic approach in other indications such as congestive heart failure and diabetic nephropathy.

**KEYWORDS :** *Aliskiren - Renin-angiotensin-aldosterone system - Renin inhibitor - Hypertension - Heart failure - Nephropathy*

de l'activité rénine plasmatique (ARP) (6). Ce mécanisme pourrait être annihilé si l'on pouvait inhiber directement l'action de la rénine. Ceci explique l'intérêt renouvelé pour le développement d'inhibiteurs directs de la rénine (7-10). Hélas, les premiers inhibiteurs de la rénine, découverts il y a une vingtaine d'années déjà, avaient une trop faible biodisponibilité orale de telle sorte qu'ils ne pouvaient être administrés qu'en perfusion intraveineuse. Ce n'est que récemment que l'on dispose d'inhibiteurs ayant une résorption digestive suffisante pour exercer un effet hypotenseur susceptible d'être exploité en thérapeutique (7-10).

Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques du premier inhibiteur oral direct de la rénine, l'aliskiren (Rasilez®, Novartis), récemment disponible en clinique pour le traitement de l'hypertension artérielle (11, 12). Ce nouveau médicament fait actuellement l'objet de recherches complémentaires dans les domaines conjoints de la cardiologie, de la néphrologie et de la diabétologie, suscitant, comme pour tout nouveau médicament, à la fois une certaine méfiance et de grands espoirs (13, 14).

### PHARMACODYNAMIE

L'aliskiren est un inhibiteur direct de la rénine humaine, non peptidique, sélectif et puissant, actif par voie orale (7-12). En inhibant l'enzyme rénine, l'aliskiren inhibe le SRAA au point d'activation initiale, en bloquant la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I et en réduisant les taux d'angiotensine I et d'angiotensine II (Fig. 1). Alors que les IEC et les ARA entraînent, par le mécanisme de compensation

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Cardiologie, CHU Sart Tilman, Liège.

(3) Chargé de Cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

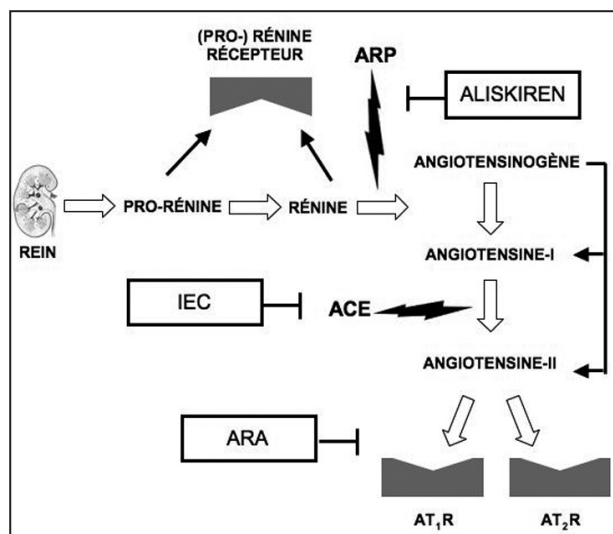


Figure 1. Illustration du mécanisme d'action de l'aliskiren au sein du système rénine-angiotensine-aldostérone.

déjà évoqué, une élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP), le traitement par l'aliskiren diminue l'ARP d'environ 50 à 80 % chez les patients hypertendus. Des réductions similaires ont été observées lorsque l'aliskiren a été associé à d'autres antihypertenseurs, y compris les IEC ou les ARA (10). L'élévation de l'ARP est indépendamment associée à un risque cardiovasculaire accru chez les patients hypertendus et normotendus. Cependant, les conséquences cliniques des différences d'effet sur l'ARP obtenues par les différentes modulations pharmacologiques du SRAA ne sont pas connues à ce jour (4).

Si l'aliskiren réduit l'ARP, il tend à augmenter les concentrations de pro-rénine et de rénine (Fig. 1). Ces deux hormones pourraient, selon certaines craintes, limiter les effets de la molécule (ce qui n'a pas été observé dans les études cliniques), voire exercer des effets délétères en se fixant sur des récepteurs spécifiques (15). Il semble cependant que cet effet ait été surestimé (16), même si des études complémentaires concernant cette problématique, et l'impact clinique qui pourrait en résulter, sont sans doute nécessaires (13, 14).

## PHARMACOCINÉTIQUE

Après administration orale, le pic des concentrations plasmatiques d'aliskiren est atteint après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue de l'aliskiren est relativement faible (environ 2 à 3 %), mais suffisante pour exercer des effets thérapeutiques (11, 12). Les repas à haute teneur en graisses réduisent la concentration plasmatique maximale (C<sub>max</sub>) de 85 % et l'aire sous la courbe

de 70 %. Après une administration quotidienne en prise unique, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 5 à 7 jours et sont environ 2 fois plus élevées qu'après la prise de la dose initiale. Dans les études ayant testé plusieurs doses, l'exposition à l'aliskiren a augmenté de façon proportionnellement plus importante que l'augmentation de la dose. Les mécanismes responsables de la déviation de la linéarité n'ont pas encore été clairement identifiés (11, 12).

La liaison de l'aliskiren aux protéines plasmatiques est modérée (47-51 %) et ne dépend pas de la concentration. La demi-vie moyenne est d'environ 40 heures (allant de 34 à 41 heures), ce qui permet, sans problème, une seule prise par jour et explique le bon contrôle de la pression artérielle (PA) sur l'ensemble du nyctémère (11, 12).

L'aliskiren s'élimine principalement dans les selles sous forme inchangée via la voie hépatobiliaire (78 %). A peine environ 1,4 % de la dose orale totale sont métabolisés. L'enzyme responsable de ce métabolisme est le CYP3A4. Après une administration orale, environ 0,6 % de la dose est retrouvé dans les urines (11, 12).

La glycoprotéine P est un déterminant majeur de la biodisponibilité orale de l'aliskiren. Les inducteurs de la glycoprotéine (millepertuis, rifampicine) peuvent donc réduire la biodisponibilité, déjà basse, de cet inhibiteur de la rénine. A l'inverse, les inhibiteurs de la glycoprotéine P augmentent la C<sub>max</sub> et l'aire sous la courbe d'aliskiren; de ce fait, l'utilisation conjointe d'aliskiren et de cyclosporine n'est pas recommandée. L'aliskiren n'inhibe pas les isoenzymes du CYP450 et n'est pas un inducteur du CYP3A4. Comme il n'est métabolisé que de façon minime par les enzymes du cytochrome P450, aucune interaction avec les agents inhibant ou stimulant ces enzymes ou métabolisés par ces enzymes n'est attendue (11, 12). Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'aliskiren n'est nécessaire lorsque le produit est administré avec d'autres médicaments (ce qui est fréquent chez les individus hypertendus présentant souvent des comorbidités).

## INDICATION ET DONNÉES CLINIQUES CHEZ LE PATIENT HYPERTENDU

L'indication officielle actuelle de l'aliskiren est le traitement de l'hypertension artérielle essentielle (11, 12). Ce médicament peut être utilisé seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs. L'aliskiren s'est révélé être un traitement antihypertenseur efficace en prise

unique quotidienne chez les patients adultes, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'indice de masse corporelle et de l'origine ethnique (17, 18). Il a été particulièrement bien évalué chez le sujet hypertendu âgé, avec plus de 1.850 individus âgés d'au moins 65 ans et plus de 420 personnes âgées d'au moins 75 ans ayant participé aux essais cliniques.

Chez les patients hypertendus, l'administration une fois par jour d'aliskiren, à des doses de 150 mg et 300 mg, a entraîné des diminutions dose-dépendantes des PA systolique et diastolique (17, 18). Ces réductions de PA ont été maintenues pendant toute la durée de l'intervalle de dose de 24 heures (maintien du bénéfice au petit matin) avec un rapport pic/vallée moyen pour la réponse diastolique allant jusqu'à 98 % pour la dose de 300 mg. De 85 à 90 % de l'effet antihypertenseur maximal a été observé déjà après 2 semaines de traitement, et cet effet s'est maintenu au cours du traitement à long terme (11, 12, 17, 18).

Des études réalisées avec l'aliskiren, utilisé en monothérapie, ont montré des effets antihypertenseurs comparables ou supérieurs à ceux d'autres classes d'antihypertenseurs (Fig. 2) (11, 12, 17, 18). Comparé à un diurétique de référence, l'aliskiren 300 mg abaisse plus fortement la PA systolique/diastolique que l'hydrochlorothiazide 25 mg après 12 semaines de traitement (19). Un essai clinique contrôlé durant 6 mois a montré une réduction plus importante de la PA systolique et diastolique avec l'aliskiren 150/300 mg par comparaison au ramipril 5/10 mg (20).

Plusieurs études sont disponibles ayant testé l'aliskiren en association avec la plupart des classes d'antihypertenseurs : diurétique (hydrochlorothiazide), bêta-bloquant (aténolol), inhibiteur calcique (amlodipine), IEC (ramipril), ARA (valsartan) (Fig. 2) (11, 12, 17, 18). L'aliskiren a entraîné un effet antihypertenseur additif lorsqu'il a été associé à l'hydrochlorothiazide (21). Chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à une dose de 5 mg d'amlodipine, l'ajout d'aliskiren 150 mg a permis une baisse de la PA similaire à celle obtenue par l'augmentation de la dose d'amlodipine à 10 mg (22). Chez les patients diabétiques hypertendus, l'aliskiren associé au ramipril a entraîné une réduction plus importante des PA systolique et diastolique que le ramipril seul ou l'aliskiren seul (23). L'aliskiren en association avec le valsartan a montré un effet antihypertenseur additif dans les études spécifiquement réalisées pour analyser l'effet de cette association, que l'évaluation soit faite après 8 semaines (24) ou après 6 mois (25). Ceci renforce donc l'idée que le blocage com-

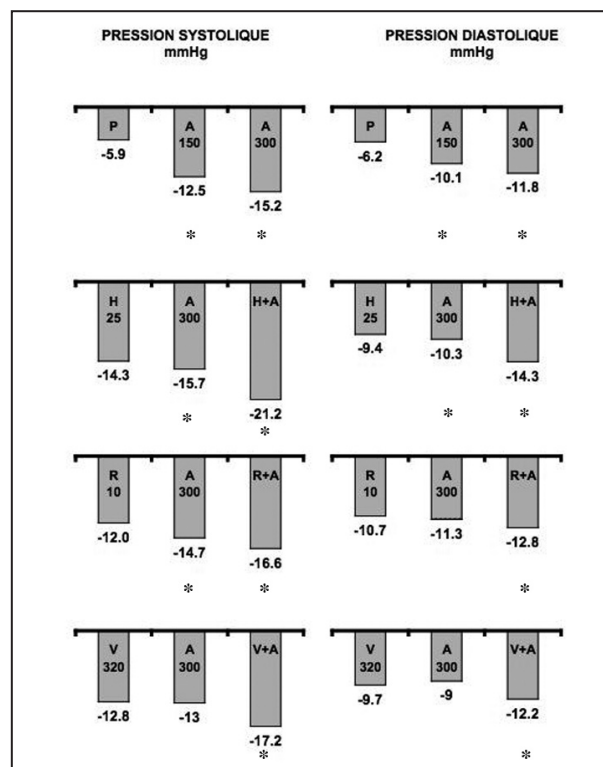


Figure 2. Comparaison des effets de l'aliskiren (A) sur les pressions artérielles systolique (gauche) et diastolique (droite) en monothérapie (150 et 300 mg) versus un placebo (P) (haut), et, à la dose de 300 mg/jour, en monothérapie ou en association versus (de haut en bas) l'hydrochlorothiazide (H 25 mg), le ramipril (R 10 mg) et le valsartan (V 320 mg). \*  $p < 0,05$  ou moins versus placebo ou monothérapie de référence (1<sup>ère</sup> colonne).

plet du SRAA est impossible en monothérapie. Par ailleurs, l'augmentation de l'activité rénine plasmatique, accrue avec une monothérapie par IEC ou par ARA, était diminuée sous aliskiren seul, mais aussi avec le double blocage incluant l'aliskiren (10). Enfin, chez les patients obèses hypertendus n'ayant pas suffisamment répondu à l'hydrochlorothiazide 25 mg, l'ajout d'aliskiren 300 mg a permis une diminution supplémentaire de la PA, comparable à celle obtenue par l'ajout d'irbésartan 300 mg ou d'amlodipine 10 mg (26).

Les effets bénéfiques de l'aliskiren sur la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires ainsi que sur l'atteinte d'organes cibles (rein, cœur) des patients hypertendus ne sont actuellement pas connus. Des études sont en cours pour combler ces lacunes et tenter de démontrer l'efficacité de cette approche thérapeutique innovante en prenant des critères cliniques forts (27).

#### PRÉSENTATION, POSOLOGIE, REMBOURSEMENT, CONTRE-INDICATIONS

L'aliskiren (Rasilez®) est disponible sous forme de comprimés pelliculés à 150 mg et 300 mg et présenté en boîtes de 28 et 98 comprimés.

La dose recommandée est de 150 mg une fois par jour. Chez les patients dont la PA n'est pas suffisamment contrôlée, la posologie peut être augmentée jusqu'à 300 mg une fois par jour (11, 12). L'aliskiren doit être pris avec un repas léger (pas trop riche en graisses, pour améliorer la biodisponibilité), une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour.

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les sujets âgés ou chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée (aucun travail n'a actuellement été publié dans des situations d'atteinte sévère des deux organes) ou encore chez les sujets traités par des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 (11, 12).

La spécialité Rasilez® est remboursée en Belgique si l'aliskiren est utilisé pour le traitement de bénéficiaires atteints d'hypertension artérielle qui n'ont pas répondu favorablement à au moins deux antihypertenseurs remboursables via le chapitre I ou qui ont, dans ces conditions, présenté des effets secondaires inacceptables. Le remboursement du Rasilez® avec des spécialités déjà admises conditionnellement au remboursement comme les sartans n'est pas autorisé pour des raisons budgétaires, même si l'efficacité et la bonne tolérance de cette association ont été démontrées (24, 25).

L'aliskiren ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans suite à un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité. Pour les mêmes raisons, l'utilisation de ce nouveau médicament n'est pas recommandée chez les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent (11, 12). Rappelons que les IEC et les sartans sont aussi formellement contre-indiqués pendant la grossesse en raison de l'importance du SRAA dans la maturation fœtale et l'organogénèse.

## TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ D'EMPLOI

La sécurité d'emploi de l'aliskiren a été évaluée chez plus de 7.800 patients hypertendus, dont plus de 2.300 patients traités pendant plus de 6 mois, et plus de 1.200 patients traités pendant plus d'un an. La tolérance est dans l'ensemble excellente. Pour des doses allant jusqu'à 300 mg, le traitement par aliskiren a entraîné une incidence globale de manifestations indésirables comparable à celle du placebo. Les effets indésirables ont été généralement d'intensité légère et de nature transitoire, et n'ont nécessité que peu fréquemment une interruption du traitement. La diarrhée constitue l'effet indésirable le plus fréquent, de façon dose-dépendante. Ceci limite

toute tentative de posologie dépassant 300 mg par jour. L'incidence de la toux était comparable chez les patients recevant le placebo (0,6 %) et chez les patients traités par aliskiren (0,9 %), et moins élevée que celle observée sous ramipril (23). Quelques angio-oedèmes sont néanmoins survenus durant le traitement par aliskiren et le traitement doit être interrompu dès qu'apparaissent les premiers signes évoquant cette manifestation indésirable. L'incidence d'oedèmes des membres inférieurs était moins élevée en ajoutant l'aliskiren 150 mg à l'amlodipine 5 mg plutôt qu'en doublant la dose d'amlodipine (22).

Dans les études cliniques contrôlées, il n'a pas été mis en évidence d'hypotension survenant après la première dose (prudence cependant chez les patients déjà sous diurétique) ou d'effet sur la fréquence cardiaque. Une hypotension excessive a été observée de manière peu fréquente (0,1 %) chez les patients recevant l'aliskiren en monothérapie. L'hypotension a été également peu fréquente (< 1 %) durant le traitement en association avec d'autres antihypertenseurs. À l'arrêt du traitement, la PA est revenue progressivement à sa valeur initiale en quelques semaines, sans mise en évidence d'un effet rebond sur la PA ou l'ARP (11, 12).

Au cours d'études cliniques réalisées chez des patients hypertendus, l'aliskiren n'a exercé aucun effet cliniquement significatif sur le cholestérol total, le cholestérol HDL, les triglycérides à jeun, le glucose à jeun ou l'acide urique, contrairement à ce qui a été rapporté avec les diurétiques ou les bêta-bloquants. De très légères diminutions de l'hémoglobine et de l'hématocrite ont été observées, comme avec plusieurs anti-hypertenseurs vasodilatateurs (11, 12).

Chez les patients atteints d'hypertension artérielle essentielle et traités par aliskiren en monothérapie, les augmentations de la kaliémie étaient mineures et peu fréquentes (0,9 % des patients traités par rapport à 0,6 % avec le placebo). Néanmoins, lors d'une étude dans laquelle l'aliskiren a été utilisé en association à un IEC (ramipril) chez des patients diabétiques, les augmentations de la kaliémie ont été plus fréquentes (5,5 %) (23). C'est pourquoi une surveillance régulière des électrolytes et de la fonction rénale est préconisée chez les patients présentant un diabète, une maladie rénale ou une insuffisance cardiaque, ou déjà traités par un autre médicament bloquant le SRAA, si l'on veut éviter les complications parfois graves liées à l'hyperkaliémie (28). Il convient d'être extrêmement prudent chez les patients ayant une déplétion sodée et/ou volémique, les patients avec une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé <



30 ml/min) et les patients avec une sténose d'artère rénale (pas de donnée disponible).

## PERSPECTIVES

L'aliskiren, comme les IEC ou les ARA, a d'abord été étudié dans de grands essais cliniques contrôlés conçus pour supporter l'indication du traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Au vu du mécanisme d'action de la molécule et des effets intéressants objectivés dans cette population, il ne fait aucun doute que l'histoire de cet inhibiteur direct de la rénine va se poursuivre, suivant en cela les traces des précédents inhibiteurs du SRAA. Les premières études disponibles concernent la décompensation cardiaque et la néphropathie diabétique.

Des études préliminaires ont montré des effets prometteurs chez des patients avec décompensation cardiaque. Ainsi, l'addition de l'aliskiren 150 mg à un traitement par IEC (ou ARA) et bêta-bloquant a eu des effets favorables sur les paramètres neurohumoraux, en particulier les concentrations plasmatiques de pro-BNP («Brain Natriuretic Peptide»), chez des patients décompensés cardiaques, mais non hypertendus (PA systolique à l'inclusion : 129 mm Hg) (29). Il n'y a pas eu de différences importantes dans les valeurs de PA, ni de perturbations des paramètres biochimiques. L'ajout d'aliskiren a été bien toléré dans cette population généralement considérée à plus haut risque que celle présentant une hypertension artérielle essentielle. A ce stade, l'aliskiren doit cependant être utilisé avec précaution chez les patients hypertendus présentant une insuffisance cardiaque en raison de données cliniques d'efficacité et de tolérance encore trop limitées.

Une étude clinique récente (AVOID) a évalué les effets rénaux de l'ajout d'aliskiren (150 mg pendant 3 mois, puis 300 mg pendant 3 mois), à un traitement par losartan 100 mg/jour chez des patients diabétiques de type 2 avec néphropathie débutante définie par la présence d'une microalbuminurie malgré un traitement antihypertenseur optimal (30). Une réduction significative du rapport albumine/créatinine urinaire de 20 % ( $p < 0,001$ ) a été observée dans le groupe traité par la combinaison aliskiren-losartan par comparaison au groupe traité par losartan seul. Cet effet apparaît être indépendant de l'abaissement de la PA, suggérant un effet intra-rénal direct. Ces résultats encourageants doivent être confirmés à plus long terme de façon à montrer que l'ajout de l'aliskiren est capable de ralentir la progression de la détérioration de la fonction rénale, notamment chez les patients diabétiques.

Enfin, il conviendra à terme de démontrer l'intérêt de l'aliskiren pour réduire la morbi-mortalité (27). Une grande étude mondiale est actuellement en cours chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque d'événements cardio-vasculaires et/ou rénaux (étude ALTITUDE). Il faudra notamment montrer que cet inhibiteur direct de la rénine donne une protection au moins équivalente à celle apportée par un IEC ou un ARA et, mieux encore, que la combinaison de l'aliskiren avec un IEC ou un ARA est capable de donner une meilleure protection que l'IEC ou l'ARA en monothérapie. Ce point est d'autant plus important que l'aliskiren peut avoir des effets contrastés sur, d'une part, les concentrations de rénine et de pro-rénine et, d'autre part, leurs activités respectives. En effet, comme déjà mentionné, les concentrations de rénine et de pro-rénine peuvent augmenter lors d'un traitement par aliskiren (14-16), quoique l'accroissement des taux de rénine puisse en partie être le résultat d'un artéfact de mesure (16, 32). Par ailleurs, les inhibiteurs directs de la rénine bloquent l'activité catalytique de la rénine et de la pro-rénine après fixation sur leurs récepteurs, ce qui procurerait l'avantage d'une protection supplémentaire au cas où la rénine et la pro-rénine exerceraient un effet toxique direct (33). Rappelons, enfin, que pareil bénéfice quant à une meilleure protection cardio-vasculaire n'a pas pu être démontré avec l'association telmisartan-ramipril chez des patients coronariens dans l'étude ONTARGET, ainsi que nous l'avons discuté dans un article récent de la revue (31).

## CONCLUSION

L'aliskiren est le premier inhibiteur direct de la rénine actif par voie orale. Après la première phase de développement clinique, il est actuellement admis au remboursement, sous condition, avec comme indication le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Il abaisse significativement la PA sur les 24 heures avec une seule prise quotidienne. L'aliskiren s'est montré aussi efficace, voire plus efficace, que d'autres antihypertenseurs, en monothérapie ou en combinaison, avec un bon profil de tolérance. La possibilité d'inhiber le SRAA à une étape précoce de son fonctionnement ouvre de nouvelles perspectives, notamment dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive réfractaire et de la néphropathie diabétique avec microalbuminurie ou macroprotéinurie. Les études démontrant les effets de l'aliskiren sur les organes cibles et sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire sont attendues avec intérêt.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM.— Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet*, 2007, **369**, 1208-1219.
2. Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A.— The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev*, 2007, **59**, 251-287.
3. Gurley SB, Coffman TM.— The renin-angiotensin system and diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, 2007, **27**, 144-152.
4. Schleich F, Krzesinski JM, Piérard L, Scheen AJ.— Comment je traite .... en optimisant le blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 174-181.
5. Legrand D, Krzesinski JM, Scheen AJ.— Quelle place pour une double ou triple inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone ? *Rev Med Suisse*, 2008, **4**, 1792-1797..
6. Weir MR.— Effects of renin-angiotensin system inhibition on end-organ protection: can we do better? *Clin Ther*, 2007, **29**, 1803-1824.
7. Staessen JA, Li Y, Richart T.— Oral renin inhibitors. *Lancet*, 2006, **368**, 1449-1456.
8. Ram CV.— Direct renin inhibitors: a new approach to anti-hypertensive drug treatment. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 615-621.
9. Danser AHJ.— Novel drugs targeting hypertension : renin inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, **50**, 105-111.
10. Gradman AH, Kad R.— Renin inhibition in hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2008, **51**, 519-528.
11. Frampton JE, Curran MP.— Aliskiren. A review of its use in the management of hypertension. *Drugs*, 2007, **67**, 1767-1792.
12. Oh BH.— Aliskiren, the first in a new class of direct renin inhibitors for hypertension: present and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, **8**, 2839-2849.
13. Shafiq MM, Menon DV, Victor RG.— Oral direct renin inhibition : premise, promise, and potential limitations of a new antihypertensive drug. *Am J Med*, 2008, **121**, 265-271.
14. Menard J, Azizi M.— The difficult conception, birth, and delivery of a renin inhibitor : controversies around aliskiren. *J Hypertens*, 2007, **25**, 1775-1782.
15. Sealey JE, Laragh JH.— Aliskiren, the first renin inhibitor for treating hypertension: reactive renin secretion may limit its effectiveness. *Am J Hypertens*, 2007, **20**, 587-597.
16. Campbell DJ.— Interpretation of plasma renin concentration in patients receiving aliskiren therapy. *Hypertension*, 2008, **51**, 15-18.
17. Weir MR, Bush C, Anderson DR, et al.— Antihypertensive efficacy, safety, and tolerability of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with hypertension: a pooled analysis. *J Am Soc Hypertens*, 2007, **1**, 264-277.
18. Luft FC, Weinberger MH. — Antihypertensive therapy with aliskiren. *Kidney Int*, 2007, **73**, 779-783.
19. Schmieder RE, Philipp T, Guerediaga J, et al.— Aliskiren-based therapy lowers blood pressure more efficiently than hydrochlorothiazide-based therapy in patients with hypertension (abstract). *J Clin Hypertens*, 2007, **9** (Suppl A), A182, P-436.
20. Andersen K, Weinberger MH, Egan B, et al. — Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension : a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*, 2008, **26**, 589-599.
21. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, et al.— Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*, 2007, **25**, 217-226.
22. Drummond W, Munger MA, Essp MR, et al.— Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens*, 2007, **9**, 742-750.
23. Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, et al.— Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J RAAS*, 2007, **8**, 190-200.
24. Oparil S, Yarows SA, Patel S, et al.— Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension : a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2007, **370**, 221-229.
25. Chrysant SG, Murray AV, Hoppe UC, et al.— Long-term safety, tolerability and efficacy of aliskiren in combination with valsartan in patients with hypertension : a 6-month interim analysis. *Curr Med Res Opin*, 2008, **24**, 1039-1047.
26. Jordan J, Engeli S, Boye SW, et al.— Direct renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension*, 2007, **49**, 1047-1055.
27. Scheen AJ.— Comment j'explore ... les critères de jugement dans les essais cliniques : réflexion à propos d'études récentes de prévention cardio-vasculaire. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 260-266.
28. Krzesinski JM.— L'hyperkaliémie, ce nouveau tueur ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 222-226.
29. McMurray JJV, Pitt B, Latini R, et al, for the Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment (ALOFT) Investigators.— Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2008, **1**, 17-24.
30. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al, for the AVOID Study Investigators.— Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 2433-2446.
31. Scheen AJ, Krzesinski JM.— ONTARGET : Protection comparable du telmisartan et du ramipril et absence de bénéfice de la combinaison chez des patients à haut risque vasculaire. *Rev Med Liège*, 2008, **63**, 213-219.
32. Danser AH, Charney A, Feldman DL, et al.— The renin rise with aliskiren : it's simply stoichiometry. *Hypertension*, 2008, **51**, e27-28.
33. Azizi M.— Direct renin inhibition : clinical pharmacology. *J Mol Med*, 2008, **86**, 647-654.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.